

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-7

О.Е. Анциферова¹,
В.В. Гуреев¹,
А.В. Гуреева²,
Е.В. Авдеева²,
Ю.А. Михайлова³,
Д.Б. Кузьмин⁴

Комплексная оценка коррекции очищенной
микронизированной флавоноидной фракцией
нарушений при ADMA-подобной преэклампсии
в эксперименте

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
- ³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
ул. Некрасова, д. 8/9, г. Белгород, 308007, Российская Федерация
- ⁴ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская больница №2 г. Белгорода»,
ул. Губкина, д. 46, г. Белгород, 308036, Российская Федерация
Автор для переписки: В.В. Гуреев (produmen@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Около 10% беременностей в мире сопровождается гипертензивными расстройствами, при этом от 2 до 8% приходится на преэклампсию. Одним из компонентов патогенеза преэклампсии является плацентарная ишемия. Выделяющиеся при ней гуморальные факторы обладают провоспалительным эффектом и могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции. Одним из возможных вариантов снижения эффектов этих цитокинов может явиться использование препаратов содержащих природные флавоноиды, одним из положительных моментов которых является снижение веноспецифического воспаления. **Цель исследования:** Исследовать эффективность использования очищенной микронизированной флавоноидной фракции при коррекции функциональных нарушений, возникающих при преэклампсии в эксперименте. **Материалы и методы:** Эксперимент выполнен на 100 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. ADMA-подобный агент – (L-NAME) вводили внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в с 14 по 20 сут. беременности. Очищенную микронизированную флавоноидную фракцию (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) в дозировках 86 мг/кг и 260 мг/кг вводили перорально однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности. На 21 сутки беременности проводили функциональные пробы и лабора-

торные исследования. **Результаты:** Введение лабораторным животным очищенной микронизированной флавоноидной фракции приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной ADMA-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического давления соответственно, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии. **Заключение:** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения очищенной микронизированной флавоноидной фракции для коррекции морфофункциональных изменений при преэклампсии и обосновывают целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: очищенная микронизированная флавоноидная фракция; преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; крысы; протеинурия; микроциркуляция

Для цитирования: Анциферова ОЕ, Гуреев ВВ, Гуреева АВ, и др. Комплексная оценка коррекции очищенной микронизированной флавоноидной фракцией нарушений при ADMA-подобной преэклампсии в эксперименте. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):78-93. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-7

Oksana E. Antsiferova¹,
Vladimir V. Gureev¹,
Anastasia V. Gureeva²,
Elena V. Avdeyeva²,
Yulia A. Mikhaylova³,
Dmitriy B. Kuzmin⁴

Comprehensive assessment of using micronised purified flavonoid fraction in the correction of disorders associated with ADMA-like preeclampsia in experiment

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

² Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

³ St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital,
8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia

⁴ Belgorod Regional State City Hospital №2,
46 Gubkina St., Belgorod, 308036, Russia

Corresponding author: Vladimir V. Gureev (produmen@yandex.ru)

Abstract

Background: About 10% of pregnancies in the world are accompanied by hypertensive disorders, while from 2 to 8% are preeclampsia. One of the components of the pathogenesis of preeclampsia is placental ischemia. The humoral factors released during preeclampsia have a pro-inflammatory effect and can contribute to the development of endothelial dysfunction. One of the possible options for reducing the effects of these cytokines may be the use of drugs containing natural flavonoids, one of the positive aspects of which is the reduction of venospecific inflammation. **The aim of the study:** To study the effectiveness of using purified micronized flavonoid fraction (diosmin+flavonoids expressed as hesperidin) in the correction of functional

disorders that occur during preeclampsia in the experiment. **Materials and methods:** The experiment was performed on 100 white female rats of the Wistar line weighing 250-300 g. ADMA-like agent (L-NAME) was introduced intraperitoneally at a dose of 25 mg/kg/day from 14 to 20 days of gestation. The purified micronized flavonoid fraction (diosmin + flavonoids expressed as hesperidin) in dosages of 86 mg/kg and 260 mg/kg was administered orally once a day from 14 to 20 days of pregnancy. On the 21st day of pregnancy, functional tests and laboratory tests were performed. **Results:** The administration of purified micronized flavonoid fraction to laboratory animals leads to a pronounced correction of pathological changes in experimental ADMA-like preeclampsia with the greatest effect in a higher dose of the drug used. A significant decrease in systolic and diastolic pressure was noted, respectively, improved microcirculation in the placenta, restoration of the NO-synthesizing function of the endothelium, and a decrease in proteinuria. **Conclusion:** The results of the study indicate the promise of using a purified micronized flavonoid fraction for the correction of functional changes in preeclampsia and substantiate the feasibility of further research in this direction.

Keywords: purified micronized flavonoid fraction; preeclampsia; endothelial dysfunction; rats; proteinuria; microcirculation

For citation: Antsiferova OE, Gureev VV, Gureeva AV, et al. Comprehensive assessment of using micronised purified flavonoid fraction in the correction of disorders associated with ADMA-like preeclampsia in experiment. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):78-93. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-7

Введение. Преэклампсия является одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Основными моментами в патогенезе этого заболевания являются дисфункция эндотелия [2] и плацентарная ишемия. Выделяющиеся при ней гуморальные факторы обладают провоспалительным эффектом и могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [3, 4]. В связи с этим, снижение выделения провоспалительных факторов ишемического генеза может явиться перспективным направлением для создания новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии. Одним из возможных вариантов снижения эффектов этих цитокинов может явиться использование препаратов содержащих природные флавоноиды, одним из положительных моментов которых является снижение веноспецифического воспаления [5, 6].

К таким лекарственным препаратам относится очищенная микронизированная флавоноидная фракция. 90 % ее составляет диосмин и 10 % приходится на другие

флавоноиды (гесперидин, диосметин, линарин, изорхоифолин) [7].

Наиболее изученным среди них является диосмин. Он представляет собой биофлавоноидный гликозид (диосметин 7-рутинозид или 3', 5,7-тригидрокси-4'-метоксифлаво-7-рамноглокозида) [8, 9]. В природе он содержится во многих растениях [10, 11], в том числе в цитрусовых [12, 13], из которых был впервые выделен в 1925 году. В большинстве случаев он выделяется и используется вместе с гесперидином [9]. В кишечнике под действием ферментов микрофлоры диосмин гидролизует в свою агликоновую форму – диасметин, который потом и всасывается [8, 14]. В тканях он быстро метаболизируется, а его метаболиты в основном выводятся с мочой [15]. Вторым по содержанию в составе очищенной микронизированной флавоноидной фракции является гесперидин. Он так же представляет собой флавоноидный гликозид и содержится в цитрусовых [16, 17].

Традиционно очищенная микронизированная флавоноидная фракция в первую

очередь ассоциируется с терапией патологии венозной стенки и его венотонизирующими свойствами [7]. Как лекарственный препарат для лечения венозной недостаточности и геморроя стал применяться с 60х годов 20 столетия [9]. Несмотря на большой стаж, применение этих флавоноидов при варикозной болезни не утратило свою актуальность [18, 19]. Можно сказать обратное. В настоящее время появляется все больше публикаций о положительных эффектах очищенной микронизированной флавоноидной фракции при исследованиях посвященных более узкой клинической ситуации при венозной недостаточности. У женщин с варикозным расширением вен таза введение исследуемого препарата дает положительный клинический результат [20]. Описанные флавоноиды оказывают положительный эффект при варикозной экземе [21], снижают уровень маркеров оксидативного стресса при хронической венозной недостаточности [22], опубликованы данные о положительных эффектах при консервативном лечении геморроя на различных стадиях [23, 24] и при его комбинированной терапии [25].

Не маловажное значение в клинических эффектах флавоноидов играет их способность улучшать дренажную функцию тканей. При их применении уменьшается посттравматический отек верхних конечностей [26,], наблюдается положительная динамика при лимфидеме у онкологических больных [27], при синдроме Рейно [28], при варикозной болезни [29].

В последнее время в литературе стали появляться данные о положительных эффектах описываемых флавоноидов при сахарном диабете. Диасмин проявляет защитное действие на развитие кардиомиопатии у крыс с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом [9] и предотвращает патологические изменения хрусталика у этих животных [30]. Он способен ускорять заживление диабетической язвы [31] и проявлять нейропротективный эффект при экспериментальном сахарном диабете [32]. Диасмин повышает устойчивость клеток сетчатки глаза при повышен-

ной концентрации глюкозы [33]. Способность диасмина оказывать нефропротективные эффекты при экспериментальном сахарном диабете, так же свидетельствуют о его перспективности при лечении этого заболевания [34]. Снижение гипергликемии диасмином при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете объясняется его активирующим действием на имидазолиновые рецепторы и выделение β -эндорфина [35, 36].

Другим нарушением метаболизма, но часто ассоциируемым с сахарным диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы является метаболический синдром. Было показано, что введение диасмина животным с экспериментальным метаболическим синдромом происходило улучшение ряда функциональных и биохимических показателей [37]. У животных с подобным нарушением метаболических процессов диосмин предотвращал развитие нефропатии посредством снижения оксидативного стресса [38].

Диосмин обладает, кроме перечисленных эффектов, еще большим спектром протективных свойств. Он способен оказывать благоприятное действие на слизистую желудка и кишечника, проявляя антиульцирогенное действие [39, 40], оказывать положительный эффект при синдроме гиперстимуляции яичников [41], ускорять рана заживление [42], проявлять нейропротективные [43, 44] и болеутоляющие эффекты при различной патологии [45, 46], уменьшать поражение печени [17, 47] в различных условиях т.д. Однако, с учетом проводимого исследования, целесообразным видится более подробное освещение эндотелиопротективной активности и ангиопротективных свойств, не касаясь в основном аспекте патологии венозной стенки.

Первое упоминание о применении детралекса относится к 1972-1973 годам. Он позиционируется как препарат для лечения варикоза у беременных [48], так и перспективный препарат при различных акушерско-гинекологических патологиях [49]. Несмотря на это, в последующие го-

ды имеются единичные исследования посвященные применению детралекса у беременных, но и они в подавляющем большинстве при патологии венозной стенки. Вместе с тем, опираясь на не многочисленные публикации, можно сказать, что имеются данные о безопасности детралекса у беременных [50] и положительном эффекте при применении диасмина при преждевременных родах [51], положительном влиянии его на агрегационную способность тромбоцитов и нейропротективном эффекте у плода при преэклампсии [52]. Первая публикация с включением широкомасштабных данных о применении диасмина у беременных посвященная безопасности появилась только 2016 году [53]. В нем говорится о его относительной безопасности для матери и плода с анализом данных за несколько лет. Еще одной публикацией, свидетельствующей о безопасности флавоноидов, являются рекомендации экспертной группы Польского гинекологического общества по применению Детрамакса при беременности [54]. По данным ЕМА за 2015 год периодические отчеты об обновлениях безопасности подтверждает безопасность для диосмина (PSUSA/00001106/202501). В доступной литературе нет данных о токсическом действии гесперидина. По данным ЕМА за 2015 подтверждают безопасность для диосмина с гесперидином (PSUSA/00001107/202501). Так же нет сообщений о побочных эффектах препаратов, в которые входит гесперидин.

Таким образом, с учетом современного представления о патогенезе преэклампсии (ишемия плаценты, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс), биологических свойств очищенной микро-низированной флавоноидной фракции (эндотелиопротективная активность, антиоксидантная активность, положительные эффекты при ишемии-реперфузии, противовоспалительная активность), отсутствии данных о токсических эффектах при беременности, изучение данного препарата является перспективным в аспекте поиска новых лекарственных средств для профи-

лактики и терапии преэклампсии. Эти обстоятельства и послужили предпосылкой для нашего исследования.

Цель исследования. Исследовать эффективность использования препарата, содержащего природные флавоноиды, при нарушениях, возникающих при АДМА-подобной преэклампсии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в НИИ фармакологии живых систем ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Проведение эксперимента выполнялось в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 N199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N170.

Эксперимент выполнен на 100 белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. Моделирование экспериментальной преэклампсии и оценка эффективности коррекции возникающих патологических изменений проводилось по ранее опубликованной методике [55, 56].

Детралекс в дозировке 86 мг/кг и 260 мг/кг вводили перорально через зонд 1р/день с 14 по 20 сутки беременности животными 3 и 4 групп.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от типа распределения. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования. Моделирование преэклампсии у животных сопровождалось повышением артериального давления, нарушением функции эндотелия, снижением микроциркуляции в плаценте (табл.1).

Кроме этого, наблюдалось повышение протеинурии и подавление NO-синтезирующей функции эндотелия (табл. 2).

Таблица 1

Влияние Детралекса® на АД, КЭД и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии

Table 1

Detralex® effect on AD, CED and placental microcirculation with ADMA-like preeclampsia

Группа \ Показатель	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция, ПЕд
Интактные	123,4±3,54 ^y	83,8±5,47 ^y	1,21±0,13 ^y	472,6±22,44 ^y
Беременные + L-NAME	193,6±6,28*	150,8±80*	2,89±0,25*	215,6±9,29*
L-NAME + Детралекс® 86мг/кг/сут	181,6 ± 6,19*	131,5 ± 3,55 ^y	2,21 ± 0,13 ^y	318,8±14,27 ^y
L-NAME + Детралекс® 260мг/кг/сут	169,3 ± 5,4 ^y	125,7 ± 4,91 ^y	1,79 ± 0,11 ^y	394,0 ± 9,87 ^y

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); ПЕд – перфузионные единицы; * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля L-NAME

Note: SBP, DBP systolic and diastolic blood pressure (mmHg); CED – coefficient of endothelial dysfunction (c.u.); PU – perfusion units; * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group; ^y – $p < 0.05$ compared to the L-NAME group.

Таблица 2

Влияние Детралекса® на диурез, протеинурию и уровень NO при ADMA-подобной преэклампсии

Table 2

Detralex® effect on diuresis, proteinuria and NO levels in ADMA-like preeclampsia

Группа \ Показатель	Объем мочи, мл/100 г/сут	Протеинурия, г/л	Уровень NO, (мкмоль /Дл)
Интактные	5,40 ± 0,22	0,85 ± 0,07 ^y	2,2±0,06 ^y
Беременные + L-NAME	5,63 ± 0,21	2,34 ± 0,14*	1,27±0,01*
L-NAME + Детралекс® 86 мг/кг/сут	5,09 ± 0,22	1,71 ± 0,09 ^y	1,56±0,04 ^y
L-NAME + Детралекс® 260 мг/кг/сут	5,07 ± 0,20	1,19 ± 0,08 ^y	1,79±0,03 ^y

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля L-NAME

Notes: * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group; ^y – $p < 0.05$ compared to the L-NAME group.

Введение Детралекса® в дозировках 86 мг/кг и 260 мг/кг с 14 до 20 сутки приводило к снижению артериального давления в большей дозе, улучшению функции эндотелия, повышению микроциркуляции в плаценте (табл. 1). Кроме этого, происходило повышение активности NO-синтезирующей функции эндотелия и снижение протеинурии (табл. 2).

При микроскопическом изучении гистологических препаратов у контрольных животных с моделированием преэклампсии были выявлены деструктивно-дистрофические изменения в плаценте.

В плодной части плаценты в ворсинках наблюдался интерстициальный отек, результатом которого являлось сдавление кровеносных сосудов и кровоизлияние в строму ворсин, а так же приводящее к уве-

личению размеров ворсин. Отечные и увеличенные в размерах якорные и терминальные ворсинки приводят к уменьшению площади межворсинчатых пространств, заполненных материнской кровью. В большом количестве в соединительной ткани ворсин визуализируются увеличенные в диаметре кровеносные сосуды (ангиоматоз), с явлениями тромбоза и отложением фибриновых нитей в полости кровеносных сосудов. В толще плодной части плаценты визуализируются очаги ишемии и некроза. В строме большинства ворсинок определяется круглоклеточная инфильтрация лимфоцитами. В некоторых срезах плаценты выявлены локальные очаги скопления нейтрофилов и лимфоцитов. Клетки Кашенко-Гофбауэра крупных размеров, локализуются по всей площади плодной части плаценты. Следует отметить, что между терминальных ворсин встречаются, так же, крупные децидуальные клетки с темно базофильной цитоплазмой. При этом, количество синцитиальных узелков и синцитиальных точек, свидетельствующих о зрелости плаценты очень низкое.

Относительно материнской части плаценты, а именно визуализируемой на стеклах децидуальной оболочки, следует отметить, что в гигантоклеточном трофобласте ярко выражены дистрофические изменения. Наблюдаются кистозно расширенные полости, заполненные фибрином. Определяются оптически пустые децидуальные клетки на фоне клеток с абсолютно сохранными структурами. Следует также отметить, что в толще материнской части плаценты визуализируется большое количество расширенных, с явлениями ангиоматоза и гиалиноза, кровенаполненных кровеносных сосудов. Непосредственно в месте прилегания децидуальной оболочки к тканям матки наблюдаются очаги некроза, инфильтрации. Следует также отметить, что в толще материнской части плаценты визуализируется большое количество расширенных, с явлениями ангиоматоза и гиалиноза, кровенаполненных кровеносных сосудов.

При проведении морфометрических исследований отмечается уменьшение концентрации клеточного пула в материнской и плодной частях плаценты и уменьшение диаметра ворсин (табл. 3).

Таблица 3

Влияние Детралекса® на морфологические изменения при ADMA-подобной преэклампсии

Table 3

Detralex® effect on morphological changes in ADMA-like preeclampsia

Группа	Плотность децидуальных клеток, / 0,25 мм ²	Плотность клеток в плодной части плаценты, / 0,25 мм ²	Диаметр ворсинок, ×10 ⁻³ мкм
Интакт	118,3±2,14*	235,8±2,75*	32,40±0,41*
L-NAME	23,1±0,33 ^y	80,7±2,57 ^y	17,19±0,26 ^y
L-NAME + Детралекс® 6мг/кг/сут	87,4±0,84* ^y	133,2±1,20* ^y	22,92±0,17* ^y
L-NAME + Детралекс® 260мг/кг/сут	104,8±0,87* ^y	151,3±1,69* ^y	29,90±0,16* ^y

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных; y – p<0,05 в сравнении с группой контроля L-NAME

Notes: * – p<0.05 compared to the intact animal group; ^y – p<0.05 compared to the L-NAME group.

При введении детралекса наблюдалась выраженная положительная динамика у животных с экспериментальной преэклампсией по сравнению с группой «нелеченный» животных. Наибольший эффект наблюдался в группе с введением иссле-

ламписией по сравнению с группой «нелеченный» животных. Наибольший эффект наблюдался в группе с введением иссле-

дуемого препарата в дозе 260 мг/кг. В области створчатых ворсин располагается большое количество кровенаполненных сосудов. Явления отека стромы ворсинок не выражены. Хорошо определяются промежуточные и терминальные ворсины. Все ворсины окружены слоем симпластотрофобласта. В местах его отсутствия визуализируются отложения фибриноида. В поле зрения большое количество синцитиальных почеч и узелков.

Структуры фетоплацентарного барьера представлены в полном объеме. В строме ворсин определяются клетки Кашенко-Гофбауэра. Лакуны с материнской кровью не сужены, кровенаполнены. В материнской части плаценты в гигантоклеточном трофобласте продолжают сохраняться дистрофические изменения. Черепицеобразные пласты децидуальных клеток со стороны якорных ворсин покрыты фибриноидом. В толще этих пластов визуализируются локальные участки, образованные оптически пустыми децидуальными клетками с темно базофильными ядрами. В непосредственной близости к таким зонам определяются слившиеся симпластические структуры – клетки Кашенко-Гофбауэра с крупными базофильными ядрами.

Проведенная морфометрия свидетельствует о повышении плотности клеточного пула в материнской и плодной частях плаценты, а так же об увеличении диаметра ворсин.

Обсуждение результатов. Положительные эндотелиопротективные эффекты исследуемого препарата можно объяснить снижением эффектов провоспалительных цитокинов [5]. При этом происходит уменьшение их ингибирующего действия на eNOS, снижение содержания продуктов перекисного окисления и повышение биодоступности NO. Это приводит к восстановлению регуляторных механизмов сосудистого тонуса как системного, так и местного.

Согласно литературным данным, диосмин и гиспирин обладают выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [8, 57]. Про-

тивовоспалительный эффект связываю со способностью диасмина снижать выработку провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1 β , TNF- α и др. [9, 42, 58]. Кроме этого диасмин способен снижать индуцированную выработку NO путем ингибирования iNOS [8, 42]. Отчасти эти эффекты могут быть опосредованы за счет снижения оксидативного стресса. Так при повреждении различных органов акриламидом диасмин и гиспирин снижали активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы [42, 17]. Кроме этого происходило предотвращение перекисного окисления липидов и повышение активности антиоксидантной системы [17, 59].

Первое упоминание о способности оказывать эндотелиопротективное действие относится к 1991 году [60]. У спонтанно гипертензивных крыс введение флавоноидов приводило к улучшению сосудодилатирующих возможностей, соотношение интима/медиа и снижению протеинурии, но эффекты были умеренными по выраженности [61]. Подобный эффект наблюдался у крыс при моделировании L-NAME индуцированной гипертензии [62]. При тромбозе глубоких вен травматического происхождения диасмин угнетает апоптоз эндотелиальных клеток [63]. Эндотелиопротективные эффекты проявляются как при лечении варикозной болезни [64, 65] так и при коррекции артериальной патологии [23]. Особое внимание заслуживают данные о протективных эффектах диасмина при ишемически-реперфузионных повреждениях [66, 67], особенно мелких сосудов [68]. К молекулярным механизмам посредством которых реализуются эндотелиопротективные эффекты можно отнести: подавление синтеза провоспалительных гуморальных факторов, снижение выработки молекул клеточной адгезии, модулирующее действие на проницаемость сосудистой стенки, благоприятное воздействие на соотношение прооксидантных и антиоксидантных факторов [7].

Заключение. Введение животным Детралекса® в дозировках 86 мг/кг и

260 мг/кг в сутки приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной АДМА-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии. Полученные данные экспериментально обосновывают перспективность использования Детралекса® как эндотелиопротектора при преэклампсии и актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // *Semin Perinatol.* 2012. Vol. 36(1). P. 56-9. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>
2. Complex Analysis of Total and Fetal DNA and Cytokines in Blood Plasma of Pregnant Women with Preeclampsia / A.M. Krasnyi [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* 2018. Vol. 164. P. 721-725. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4066-1>
3. Das U.N. Cytokines, angiogenic, and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition.* 2015. Vol. 31(9). P. 1083-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.03.013>
4. Hypoxia-independent up regulation of placental hypoxia inducible factor 1 alpha gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia / T. Iriyama [et al.] // *Hypertension* 2015. Vol. 65(6). P. 1307-1315. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05314>
5. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2019. N 1-2. С. 27-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33>
6. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone With Diosmin "Detralex 1000 mg" / Y. Lukyanova [et al.] // *Research Results in Pharmacology* 2018. Vol. 4(4). P. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748>
7. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19(6). pii: E1669. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>
8. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: a concise report / K. Patel [et al.] // *Chin J Integr Med.* 2013. Vol. 19(10). P. 792-800. DOI: 10.1007/s11655-013-1595-3
9. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats / T.M. Ali [et al.] // *Am J Med Sci.* 2020. Vol. 359(1). P. 32-41. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.005
10. HPLC characterization, acute and sub-acute toxicity evaluation of bark extract of *Rhizophora mucronata* in Swiss Albino mice / J. Chitra [et al.] // *Heliyon.* 2019. Vol. 6(1). P. e03108. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03108
11. Polyphenol characterisation of *Phoenix dactylifera* L. (date) seeds using HPLC-mass spectrometry and its bioaccessibility using simulated in-vitro digestion/Caco-2 culture model / S. Hilary [et al.] // *Food Chem.* 2020. Vol. 311. P. 125969. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125969
12. Klimek-Szczykutowicz M., Szopa A., Ekiert H. Citrus limon (Lemon) Phenomenon-A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies // *Plants (Basel).* 2020. Vol. 9(1). P. E119. DOI: 10.3390/plants9010119
13. Ultrasound-Assisted Extraction Optimization of Phenolic Compounds from Citrus latifolia Waste for Chitosan Bioactive Nanoparticles Development / N. Medina-Torres [et al.] // *Molecules.* 2019. Vol. 24(19). P. E3541. DOI: 10.3390/molecules24193541
14. Currò D. The role of gut microbiota in the modulation of drug action: a focus on some clinically significant issues // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018. Vol. 11(2). P. 171-183. DOI: 10.1080/17512433.2018.1414598
15. Profiling and comparison of the metabolites of diosmetin and diosmin in rat urine, plasma and feces using UHPLC-LTQ-Orbitrap MSn / X. Chen [et al.] // *J Chromatogr B Analyt Technol*

Biomed Life Sci. 2019. Vol. 1124. P. 58-71. DOI: 10.1016/j.jchroomb.2019.05.030

16. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury / X. Li [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. 2018. Vol. 42(4). P. 1917-1924. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3794>

17. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats / A.E. Elhelaly [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. 2019. Vol. 26(34). P. 35151-35162. DOI: 10.1007/s11356-019-06660-3

18. Sliva J. Diosmin - still an important modality in the treatment of venous insufficiency // Vnitr Lek. 2019. Vol. 65(7-8). P. 524-526.

19. Lichota A., Gwozdziński L., Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency // Eur J Med Chem. 2019. Vol. 176. P. 68-91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075

20. Akhmetzianov R.V., Bredikhin R.A. Clinical efficacy of Detralex in treatment of women with pelvic varicose veins // Angiol Sosud Khir. 2018. Vol. 24(2). P. 93-99.

21. Rodnyansky D.V., Fokin A.A. Diosmin-containing phlebotropic drugs in varicose eczema // Angiol Sosud Khir. 2019. Vol. 25(3). P. 88-92. DOI: 10.33529/ANGIO2019303

22. Influence of Diosmin Treatment on the Level of Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Venous Insufficiency / V. Feldo [et al.] // Oxid Med Cell Longev. 2018. Vol. 2018. Article ID 2561705. DOI: 10.1155/2018/2561705

23. Zagriadskii E.A., Bogomazov A.M., Golovko E.B. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study // Adv Ther. 2018. Vol. 35(11). P. 1979-1992. DOI: 10.1007/s12325-018-0794-x

24. Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I-III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study / I. Corsale [et al.] // Int J Colorectal Dis. 2018. Vol. 33(11). P. 1595-1600. DOI: 10.1007/s00384-018-3102-y

25. Bashankaev B.N., Wexner S.D., Arkharov A.V. Common sense of diosmin administration in combined treatment of hemorrhoids // Khirurgiia (Mosk). 2018. Vol. 8. Vyp. 2. P. 83-89. DOI: 10.17116/hirurgia201808283

26. Effectiveness and safety of a mixture of diosmin, coumarin and arbutin (Linfadren®) in addition to conventional treatment in the management of patients with post-trauma/surgery persistent hand edema: a randomized controlled trial / A. Cacchio [et al.] // Clin Rehabil. 2019. Vol. 33(5). P. 904-912. DOI: 10.1177/0269215519829797

27. Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren®) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema / A. Cacchio [et al.] // Support Care Cancer. 2019. Vol. 27(4). P. 1471-1480. DOI: 10.1007/s00520-018-4514-5

28. The effects of diosmin and hesperidin on capillary blood flow of upper limbs in patients with secondary Raynaud's syndrome / A.M. Zudin [et al.] // Khirurgiia (Mosk). 2017. Vol. 5. P. 60-66. DOI: 10.17116/hirurgia2017560-66

29. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis / M. Feldo [et al.] // Molecules. 2019. Vol. 24(18). P. E3316. DOI: 10.3390/molecules24183316

30. Wojnar W., Kaczmarczyk-Sedlak I., Zych M. Diosmin ameliorates the effects of oxidative stress in lenses of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. Pharmacol Rep. 2017. Vol. 69(5). P. 995-1000. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.04.005

31. Diosmin Nanocrystal-Loaded Wafers for Treatment of Diabetic Ulcer: In Vitro and In Vivo Evaluation / N.M. Atia [et al.] // J Pharm Sci. 2019. Vol. 108(5). P. 1857-1871. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.12.019

32. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats / D. Jain [et al.] // J Integr Med. 2014. Vol. 12(1). P. 35-41. DOI: 10.1016/S2095-4964(14)60001-7

33. The Benefits of the Citrus Flavonoid Diosmin on Human Retinal Pigment Epithelial Cells under High-Glucose Conditions / W.Y. Liu [et al.] // Molecules. 2017. Vol. 22(12). P. E2251. DOI: 10.3390/molecules22122251

34. Diosmin Modulates the NF-κB Signal Transduction Pathways and Downregulation of Various Oxidative Stress Markers in Alloxan-Induced Diabetic Nephropathy / S. Ahmed [et al.] // Inflammation. 2016. Vol. 39(5). P. 1783-97. DOI: 10.1007/s10753-016-0413-4

35. Diosmin, a Citrus Nutrient, Activates Imidazoline Receptors to Alleviate Blood Glucose and Lipids in Type 1-Like Diabetic Rats /

C.C. Hsu [et al.] // *Nutrients*. 2017. Vol. 9(7). P. E684. DOI: 10.3390/nu9070684

36. Antihyperglycaemic action of diosmin, a citrus flavonoid, is induced through endogenous β -endorphin in type I-like diabetic rats / C.C. Hsu [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017. Vol. 44(5). P. 549-555. DOI: 10.1111/1440-1681.12739

37. El-Fawal R., El Fayoumi H.M., Mahmoud M.F. Effects of diosmin and crocin on metabolic syndrome-associated cardio-vascular complications in rats // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2019. Vol. 392(12). P. 1523-1536. DOI: 10.1007/s00210-019-01700-8

38. El-Fawal R., El Fayoumi H.M., Mahmoud M.F. Diosmin and crocin alleviate nephropathy in metabolic syndrome rat model: Effect on oxidative stress and low grade inflammation // *Biomed Pharmacother*. 2018. Vol. 102. P. 930-937. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.162

39. In vitro-in vivo evaluation of chitosan-PLGA nanoparticles for potentiated gastric retention and anti-ulcer activity of diosmin / W.E. Abd ElHady [et al.] // *Int J Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 7191-7213. DOI: 10.2147/IJN.S213836

40. Shalkami A.S., Hassan M., Bakr A.G. Anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic activity of diosmin in acetic acid-induced ulcerative colitis // *Hum Exp Toxicol*. 2018. Vol. 7(1). P. 78-86. DOI: 10.1177/0960327117694075

41. Diosmin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic] / T. Li [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet*. 2020. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijgo.13100> (дата обращения: 20.01.2020) DOI: 10.1002/ijgo.13100

42. Effect of Bioactive Phytochemicals from *Phlomis viscosa* Poiret on Wound Healing / L. Yarmolinsky [et al.] // *Plants (Basel)*. 2019. Vol. 8(12). P. E609. DOI: 10.3390/plants8120609

43. Shabani S., Mirshekar M.A. Diosmin is neuroprotective in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment // *Biomed Pharmacother*. 2018. Vol. 108. P. 1376-1383. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.127

44. Diosmin improved cognitive deficit and amplified brain electrical activity in the rat model of traumatic brain injury / M.A. Mirshekar [et al.] // *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 93. P. 1220-1229. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.014

45. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Effects of Diosmin in the Treat-

ment of Radicular Pain / Y. Wang [et al.] // *Biomed Res Int*. 2017. Vol. 2017. Article ID 6875968. DOI: 10.1155/2017/6875968

46. Central and peripheral antihyperalgesic effects of diosmin in a neuropathic pain model in rats / A.I. Carballo-Villalobos [et al.] // *Biomed Pharmacother*. 2018. Vol. 97. P. 310-320. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.077

47. Targeting Keap-1/Nrf-2 pathway and cytoglobin as a potential protective mechanism of diosmin and pentoxifylline against cholestatic liver cirrhosis / F.E.M. Ali [et al.] // *Life Sci*. 2018. Vol. 207. P. 50-60. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.05.048

48. Gelle P., Crepin G., Delahousse G. Varices in pregnancy. Use of Daflon // *Lille Med*. 1972. Vol. 17(7). P. 1466-8.

49. The interest and prospects of Daflon treatment in obstetrical and gynaecological practice / P. Muller [et al.] // *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1973. Vol. 68(5). P. 345-9.

50. Buckshee K., Takkar D., Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy // *Int J Gynaecol Obstet*. 1997. Vol. 57(2). P. 145-51.

51. Using phlebodia in pregnant women during preterm delivery / N. Milchev [et al.] // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2008. Vol. 47(5). P. 7-9.

52. Lakhno I.V. Pathogenetic peculiarities of fetal distress in pregnant women with preeclampsia // *Georgian Med News*. 2013. Vol. 223. P. 11-6.

53. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database / I. Lacroix [et al.] // *Phlebology*. 2016. Vol. 31(5). P. 344-8. DOI: 10.1177/0268355515589679

54. Polish Gynecological Society. Recommendations of the Polish Gynecological Society expert panel on the use of Detramax in pregnancy // *Ginekol Pol*. 2015. Vol. 86(12). P. 962-5.

55. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии / О.Е. Анциферова [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2019. Т. 18, N 1. С. 103-108.

56. Gureev V. New approaches of morfofunktsional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental Preeclampsia // *Research Results in Pharmacology*. 2016. Vol. 2(3). P. 11-27. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27>

57. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis / N.Z. Shaban [et al.] // *Journal of Biological Research-Thessaloniki*. 2017. Vol. 24. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40709-017-0059-x>

58. Molecular mechanisms of the effects of the ethanolic extract of *Muntingia calabura* Linn. fruit on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators in macrophages / J.T. Lin [et al.] // *Food Funct*. 2017. Vol. 8(3). P. 1245-1253. DOI: [10.1039/c6fo01735e](https://doi.org/10.1039/c6fo01735e)

59. Berkosz M. Diosmin suppresses the proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- κ B and MAPKs signal pathways // *Gen Physiol Biophys*. 2019. Vol. 38(4). P. 315-324. DOI: [10.4149/gpb_2019010](https://doi.org/10.4149/gpb_2019010)

60. A comparative study of the protective effect of different phlebotonic agents on endothelial cells in hypoxia / C. Michiels [et al.] // *Phlebologie*. 1991. Vol. 44(3). P. 779-86.

61. Moderate Effect of Flavonoids on Vascular and Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats / M.D. Paredes [et al.] // *Nutrients*. 2018. Vol. 10(8). P. E1107. DOI: [10.3390/nu10081107](https://doi.org/10.3390/nu10081107)

62. Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats / M.D. Paredes [et al.] // *Nutrients*. 2018. Vol. 10(4). P. E484. DOI: [10.3390/nu10040484](https://doi.org/10.3390/nu10040484)

63. Ma Y., Tan F., Yu S. Diosmin inhibits apoptosis of vascular endothelial cells in rats with traumatic deep vein thrombosis through JAK-STAT signaling pathway [Electronic] // *Panminerva Med*. 2019. URL: <https://www.minervamedica.it/en/journals/panminerva-medica/article.php?cod=R41Y9999N00A19092403> (дата обращения: 20.01.2020) DOI: [10.23736/S0031-0808.19.03718-2](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.19.03718-2)

64. Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins / R.E. Kalinin [et al.] // *Angiol Sosud Khir*. 2018. Vol. 24(4). P. 72-74.

65. Gurfinkel' I.I., Sasonko M.L., Talov N.A. Correction of blood microcirculation parameters and endothelial function in chronic venous insufficiency of lower limbs // *Angiol Sosud Khir*. 2017. Vol. 23(2). P. 89-95.

66. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice / X. Liu [et

al.] // *Neuroscience*. 2014. Vol. 268. P. 318-27. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2014.03.032](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.032)

67. The effect of diosmin on pancreatic injury induced by hepatic ischemia reperfusion in rats / S.S. Kilicoglu [et al.] // *Bratisl Lek Listy*. 2013. Vol. 114(3). P. 119-24.

68. Effects of Citrus Flavonoids Against Microvascular Damage Induced by Hypoperfusion and Reperfusion in Rat Pial Circulation / T. Mastantuono [et al.] // *Microcirculation*. 2015. Vol. 22(5). P. 378-90. DOI: [10.1111/micc.12207](https://doi.org/10.1111/micc.12207)

References

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012 Feb;36(1):56-9. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>

2. Krasnyi AM, Gracheva MI, Sadekova AA, et al. Complex Analysis of Total and Fetal DNA and Cytokines in Blood Plasma of Pregnant Women with Preeclampsia. *Bull Exp Biol Med*. 2018 Apr 16;164:721-725. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4066-1>

3. Das UN. Cytokines, angiogenic, and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition*. 2015 Sep;31(9):1083-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.03.013>

4. Iriyama T, Wang W, Parchim NF, et al. Hypoxia-independent up regulation of placental hypoxia inducible factor 1 alpha gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension* 2015 Apr 6;65(6):1307-1315. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05314>

5. Voronkov AV, Gamzeleva OY. [Review of modern phlebotrophic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins]. *Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;(1-2):27-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33>

6. Lukyanova Y, Kolesnichenko P, Gureev V, et al. Evaluation of Pharmacological Correction of L-NAME-induced Endothelial Dysfunction, Platelet Aggregation and Venous Tone With Diosmin "Detralex 1000 mg". *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(4):1-7. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.4.31748>

7. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol*

Sci. 2018 Jun 5;19(6):E1669. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>

8. Patel K, Gadewar M, Tahilyani V, et al. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: a concise report. *Chin J Integr Med.* 2013 Oct;19(10):792-800. DOI: 10.1007/s11655-013-1595-3

9. Ali TM, Abo-Salem OM, Esawy BH, et al. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats. *Am J Med Sci.* 2020 Jan;359(1):32-41. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.005

10. Chitra J, Yacoob SAM, Kumar SS, et al. HPLC characterization, acute and sub-acute toxicity evaluation of bark extract of *Rhizophora mucronata* in Swiss Albino mice. *Heliyon.* 2019 Dec 31;6(1):e03108. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03108

11. Hilary S, Tomás-Barberán FA, Martínez-Blázquez JA, et al. Polyphenol characterisation of *Phoenix dactylifera* L. (date) seeds using HPLC-mass spectrometry and its bioaccessibility using simulated in-vitro digestion/Caco-2 culture model. *Food Chem.* 2020 May 1;311:125969. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125969

12. Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Ekiert H. Citrus limon (Lemon) Phenomenon-A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies. *Plants (Basel).* 2020 Jan 17;9(1):E119. DOI: 10.3390/plants9010119

13. Medina-Torres N, Espinosa-Andrews H, Trombotto S, et al. Ultrasound-Assisted Extraction Optimization of Phenolic Compounds from *Citrus latifolia* Waste for Chitosan Bioactive Nanoparticles Development. *Molecules.* 2019 Sep 30;24(19):E3541. DOI: 10.3390/molecules24193541

14. Currò D. The role of gut microbiota in the modulation of drug action: a focus on some clinically significant issues. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Feb;11(2):171-183. DOI: 10.1080/17512433.2018.1414598

15. Chen X, Xu L, Guo S, et al. Profiling and comparison of the metabolites of diosmetin and diosmin in rat urine, plasma and feces using UHPLC-LTQ-Orbitrap MSn. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019 Aug 15;1124:58-71. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.05.030

16. Li X, Hu X, Wang J, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperi-

din against myocardial ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Molecular Medicine.* 2018;42(4):1917-1924. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3794>

17. Elhelaly AE, AlBasher G, Alfarraj S, et al. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Dec;26(34):35151-35162. DOI: 10.1007/s11356-019-06660-3

18. Sliva J. Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency. *Vnitr Lek.* 2019 Jan 1;65(7-8):524-526.

19. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem.* 2019 Aug 15;176:68-91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075

20. Akhmetzianov RV, Bredikhin RA. Clinical efficacy of Detralex in treatment of women with pelvic varicose veins. *Angiol Sosud Khir.* 2018 Jan 1;24(2):93-99.

21. Rodnyansky DV, Fokin AA. Diosmin-containing phlebotropic drugs in varicose eczema. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(3):88-92. DOI: 10.33529/ANGI02019303

22. Feldo M, Woźniak M, Wójciak-Kosior M, et al. Influence of Diosmin Treatment on the Level of Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Venous Insufficiency. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Aug 28;2018:2561705. DOI: 10.1155/2018/2561705

23. Zagriadskii EA, Bogomazov AM, Golovko EB. Conservative Treatment of Hemorrhoids: Results of an Observational Multicenter Study. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):1979-1992. DOI: 10.1007/s12325-018-0794-x

24. Corsale I, Carrieri P, Martellucci J, et al. Flavonoid mixture (diosmin, troxerutin, rutin, hesperidin, quercetin) in the treatment of I-III degree hemorrhoidal disease: a double-blind multicenter prospective comparative study. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Nov;33(11):1595-1600. DOI: 10.1007/s00384-018-3102-y

25. Bashankaev BN, Wexner SD, Arkharov AV. Common sense of diosmin administration in combined treatment of hemorrhoids. *Khirurgiia (Mosk).* 2018 Jan 1;(8. Vyp. 2):83-89. DOI: 10.17116/hirurgia201808283

26. Cacchio A, Di Carlo G, Vincenza C, et al. Effectiveness and safety of a mixture of diosmin, coumarin and arbutin (Linfadren®) in addition to conventional treatment in the management

of patients with post-trauma/surgery persistent hand edema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2019 May;33(5):904-912. DOI: 10.1177/0269215519829797

27. Cacchio A, Prencipe R, Bertone M, et al. Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren®) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer.* 2019 Apr;27(4):1471-1480. DOI: 10.1007/s00520-018-4514-5

28. Zudin AM, Gritsenko AG, Hadzhishvili IT. The effects of diosmin and hesperidin on capillary blood flow of upper limbs in patients with secondary Raynaud's syndrome. *Khirurgiia (Mosk).* 2017;5:60-66. DOI: 10.17116/hirurgia2017560-66

29. Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules.* 2019 Sep 12;24(18):E3316. DOI: 10.3390/molecules24183316

30. Wojnar W, Kaczmarczyk-Sedlak I, Zych M. Diosmin ameliorates the effects of oxidative stress in lenses of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Pharmacol Rep.* 2017 Oct;69(5):995-1000. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.04.005

31. Atia NM, Hazzah HA, Gaafar PME, et al. Diosmin Nanocrystal-Loaded Wafers for Treatment of Diabetic Ulcer: In Vitro and In Vivo Evaluation. *J Pharm Sci.* 2019 May;108(5):1857-1871. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.12.019

32. Jain D, Bansal MK, Dalvi R, et al. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. *J Integr Med.* 2014 Jan;12(1):35-41. DOI: 10.1016/S2095-4964(14)60001-7

33. Liu WY, Liou SS, Hong TY, et al. The Benefits of the Citrus Flavonoid Diosmin on Human Retinal Pigment Epithelial Cells under High-Glucose Conditions. *Molecules.* 2017 Dec 18;22(12):E2251. DOI: 10.3390/molecules22122251

34. Ahmed S, Mundhe N, Borgohain M, et al. Diosmin Modulates the NF- κ B Signal Transduction Pathways and Downregulation of Various Oxidative Stress Markers in Alloxan-Induced Diabetic Nephropathy. *Inflammation.* 2016 Oct;39(5):1783-97. DOI: 10.1007/s10753-016-0413-4

35. Hsu CC, Lin MH, Cheng JT, et al. Diosmin, a Citrus Nutrient, Activates Imidazoline Receptors to Alleviate Blood Glucose and Lipids

in Type 1-Like Diabetic Rats. *Nutrients.* 2017 Jun 30;9(7):E684. DOI: 10.3390/nu9070684

36. Hsu CC, Lin MH, Cheng JT, et al. Anti-hyperglycaemic action of diosmin, a citrus flavonoid, is induced through endogenous β -endorphin in type I-like diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017 May;44(5):549-555. DOI: 10.1111/1440-1681.12739

37. El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Effects of diosmin and crocin on metabolic syndrome-associated cardio-vascular complications in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2019 Dec;392(12):1523-1536. DOI: 10.1007/s00210-019-01700-8

38. El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Diosmin and crocin alleviate nephropathy in metabolic syndrome rat model: Effect on oxidative stress and low grade inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jun;102:930-937. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.162

39. Abd ElHady WE, Mohamed EA, Soliman OAE, et al. In vitro-in vivo evaluation of chitosan-PLGA nanoparticles for potentiated gastric retention and anti-ulcer activity of diosmin. *Int J Nanomedicine.* 2019 Sep 4;14:7191-7213. DOI: 10.2147/IJN.S213836

40. Shalkami AS, Hassan M, Bakr AG. Anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic activity of diosmin in acetic acid-induced ulcerative colitis. *Hum Exp Toxicol.* 2018 Jan;37(1):78-86. DOI: 10.1177/0960327117694075

41. Li T, Zhu W, Liu G, et al. Diosmin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2020 Jan 10 [cited 2020 January 20]. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijgo.13100> DOI: 10.1002/ijgo.13100

42. Yarmolinsky L, Budovsky A, Yarmolinsky L, et al. Effect of Bioactive Phytochemicals from *Phlomis viscosa* Poir on Wound Healing. *Plants (Basel).* 2019 Dec 16;8(12):E609. DOI: 10.3390/plants8120609

43. Shabani S, Mirshekar MA. Diosmin is neuroprotective in a rat model of scopolamine-induced cognitive impairment. *Biomed Pharmacother.* 2018 Dec;108:1376-1383. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.127

44. Mirshekar MA, Fanaei H, Keikhaei F, et al. Diosmin improved cognitive deficit and amplified brain electrical activity in the rat model of traumatic brain injury. *Biomed Pharmacother.* 2017 Sep;93:1220-1229. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.014

45. Wang Y, Fang X, Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Effects of Diosmin in the Treatment of Radicular Pain. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6875968. DOI: 10.1155/2017/6875968
46. Carballo-Villalobos AI, González-Trujano ME, Pellicer F, et al. Central and peripheral anti-hyperalgesic effects of diosmin in a neuropathic pain model in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:310-320. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.077
47. Ali FEM, Bakr AG, Abo-Youssef AM, et al. Targeting Keap-1/Nrf-2 pathway and cytoglobin as a potential protective mechanism of diosmin and pentoxifylline against cholestatic liver cirrhosis. *Life Sci.* 2018 Aug 15;207:50-60. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.05.048
48. Gelle P, Crepin G, Delahousse G. Varices in pregnancy. Use of Daflon. *Lille Med.* 1972 Nov;17(7):1466-8.
49. Muller P, Wolff F, Schick RA, et al. The interest and prospects of Daflon treatment in obstetrical and gynaecological practice. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1973 May;68(5):345-9.
50. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997 May;57(2):145-51.
51. Milchev N, Batashki I, Markova D, et al. Using phlebodia in pregnant women during preterm delivery. *Akush Ginekol (Sofia).* 2008;47(5):7-9.
52. Lakhno IV. Pathogenetic peculiarities of fetal distress in pregnant women with preeclampsia. *Georgian Med News.* 2013 Oct;223:11-6.
53. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C, et al. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology.* 2016 Jun;31(5):344-8. DOI: 10.1177/0268355515589679
54. Polish Gynecological Society. Recommendations of the Polish Gynecological Society expert panel on the use of Detramax in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2015 Dec;86(12):962-5.
55. Antsiferova OE, Yurakova AV, Lokteva TI, et al. [Comprehensive assessment of the correction of morphofunctional disorders in ADMA preeclampsia by trimetazidine]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii.* 2019;18(1):103-108. Russian.
56. Gureev V. New approaches of morphofunctional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental Preeclampsia. *Research Results in Pharmacology.* 2016;2(3):11-27. DOI: <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-3-11-27>
57. Shaban NZ, Zahran AMA, El-Rashidy FH, et al. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis. *Journal of Biological Research-Thessaloniki.* 2017;24:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40709-017-0059-x>
58. Lin JT, Chang YY, Chen YC, et al. Molecular mechanisms of the effects of the ethanolic extract of *Muntingia calabura* Linn. fruit on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators in macrophages. *Food Funct.* 2017 Mar 22;8(3):1245-1253. DOI: 10.1039/c6fo01735e
59. Berkoz M. Diosmin suppresses the pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- κ B and MAPKs signal pathways. *Gen Physiol Biophys.* 2019 Jul;38(4):315-324. DOI: 10.4149/gpb_2019010
60. Michiels C, Arnould T, Houbion A, et al. A comparative study of the protective effect of different phlebotonic agents on endothelial cells in hypoxia. *Phlebologie.* 1991 Jul-Oct;44(3):779-86.
61. Paredes MD, Romecin P, Atucha NM, et al. Moderate Effect of Flavonoids on Vascular and Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats. *Nutrients.* 2018 Aug 16;10(8):E1107. DOI: 10.3390/nu10081107
62. Paredes MD, Romecin P, Atucha NM, et al. Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats. *Nutrients.* 2018 Apr 13;10(4):E484. DOI: 10.3390/nu10040484
63. Ma Y, Tan F, Yu S. Diosmin inhibits apoptosis of vascular endothelial cells in rats with traumatic deep vein thrombosis through JAK-STAT signaling pathway. *Panminerva Med [Internet].* 2019 Sep 24 [cited 2020 January 20]. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/panminerva-medica/article.php?cod=R41Y9999N00A19092403> DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03718-2
64. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, et al. Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins. *Angiol Sosud Khir.* 2018 Jan 1;24(4):72-74.
65. Gurfinkel' II, Sasonko ML, Talov NA. Correction of blood microcirculation parameters and endothelial function in chronic venous insufficiency of lower limbs. *Angiol Sosud Khir.* 2017 Jan 1;23(2):89-95.
66. Liu X, Zhang X, Zhang J, et al. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion in-

jury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice. *Neuroscience*. 2014 May 30;268:318-27. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.032

67. Kilicoglu SS, Tanrikulu Y, Kismet K, et al. The effect of diosmin on pancreatic injury induced by hepatic ischemia reperfusion in rats. *Bratisl Lek Listy*. 2013 Jan 1;114(3):119-24.

68. Mastantuono T, Battiloro L, Sabatino L, et al. Effects of Citrus Flavonoids Against Microvascular Damage Induced by Hypoperfusion and Reperfusion in Rat Pial Circulation. *Microcirculation*. 2015 Jul;22(5):378-90. DOI: 10.1111/micc.12207

Информация об авторах

Оксана Евгеньевна Анциферова, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: AnciferovaO@ya.ru, ORCID: 0000-0002-9456-9569.

Владимир Владимирович Гуреев, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: produmen@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1433-1225.

Анастасия Владимировна Гуреева, студентка 3-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: 0000-00031719-7316.

Елена Владимировна Авдеева, доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: avdeyeva_ev@mail.ru.

Юлия Александровна Михайлова, врач-кардиолог, отделение сосудистой хирургии, ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», E-mail: myil75@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1103-6266.

Дмитрий Борисович Кузьмин, врач-уролог, ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода», E-mail: dmitriy.kuzmin.79@bk.ru, ORCID: 0000-0002-0257-6340.

Information about the authors

Oksana E. Antsiferova, Post-graduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: AnciferovaO@ya.ru, ORCID: 0000-0002-9456-9569.

Vladimir V. Gureev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, E-mail: produmen@yandex.ru ORCID: 0000-0003-1433-1225.

Anastasia V. Gureeva, 3rd-year Student, Medical Faculty, Kursk State Medical University, E-mail: nastasyi.207@gmail.com, ORCID: 0000-00031719-7316.

Elena V. Avdeeva, Doctor of Biological Science, Professor of the Department of Normal Physiology, Kursk State Medical University, E-mail: avdeyeva_ev@mail.ru.

Yulia A. Mikhailova, Cardiologist, Department of Vascular Surgery, St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital, E-mail: myil75@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1103-6266.

Dmitriy B. Kuzmin, Urologist, Belgorod Regional State City Hospital №2, E-mail: dmitriy.kuzmin.79@bk.ru, ORCID: 0000-0002-0257-6340.

Статья поступила в редакцию 15 октября 2019 г.

Receipt date 2019 October 15.

Статья принята к публикации 25 декабря 2019 г.

Accepted for publication 2019 December 25.